GENERAL REVISION

Dose response curve-antagonists types-receptors types

الكلام بتاع النهاردة معلش فيه جزء منه هيتعاد عشان الناس اللي حضرت معانا يوم الخميس كان وراهم محاضرة دكتور عزة فملحقناش نخلص معاهم الكلام, فمعلش اللي سمع الكلام قبل كدة ميزهأش. احنا كنا بدأنا نتكلم عن موضوع الpharmacodynamic وقسمناها الى نقطتين كبار نقطة سميناها ال mechanism of action لو فكرين, ونقطة سميناهاpharmacological actions

لما جينا نتكلم بقى عن الطرق المحتملة اللي ممكن الدوا يشتغل بيها,the possible mechanisms of action بتاعت الدوا كان عندنا سبع طرق مش كدة؟ كان عندنا طرق أي كلام بس في الأول كدة اسمهاphysical mechanisms. من ضمنهم طريقة اسمها adsorption أو يعملosmosis وقلنا عندنا مثلين على الadsorption قلنا قبل كدة في علاج الdiarrhea الcharcoal, وفي الoral drug toxicity. الطريقة اللي اسمهاosmosis طريقة معقولة الى حد ما في الكلام, كان عندنا مثال اللي هو الosmotic dieuretic ومثال تاني اللي هو الosmotic الosmotic dieuretic اللي هو كان الmannitol و ال osmotic purgative الmagnesium sulphate اللي هو طريقة شغله لما بيتبلع بيحوش مية ويعملbulk والكلام دة كله.

الطريقة التانية كان عندنا حاجة اسمهاchemical mechanism of action وتحت العنوان دة كان عندنا احتمالين يا اما الدوا يشتغلby neutralization, وبرضه كان عندنا مثلين مشهورين اوي: ان أنا يكون عنديhyperacidity وأديantiacid, فيحصل chemical neutralizationأوchemical antagonism زي ما بنسميه. المثل اللي يمكن كان أهم بالنسبة لنا هو الHeparin وقلنا يمكن ان أنا لو عايز اضيع شغل الheparin بما انه دوا عندهacidity عالية وعليهnegative charge, بدي دواهantidote دوا عكسه تماما دوا بيكون electropositive, وعليه وفي نفس الوقتbasic اللي سميناه protamine sulphate. وأخدناchealation بقت مفهومة دلوقتي ولا لسة معناها غامض؟

Chelation معناها اننا بيبقى عنديheavy metal poisoningاو toxicityبheavy metals واننا أدي عشان أعالجه, اننا أدي organic compound فيحصل تفاعل ما بينهم, وتكون النتيجة اننا أديcompound جديد يكونNon-toxicوnon-soluble ويبقى سهل التخلص منه. طبعا الأمثلة كتيرة لكن اشهر مثل: ال desferroxamine في علاج الacute iron toxicity.

الطرق التانية بقى اننا أمنع الcell division زي ما بنعمل في أدوية السرطان, اننا أمنع ال metabolic pathway زي الsulfonamides ما عملت في الbacteria, اننا أشتغل على ال cell membrane باننا أمنعion channel زي ما بيعملوا مجموعة الlocal anesthetics يقفلوا الsodium channel أو الcalcium channel blockers بيقفلوا الcalcium channels.

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

طريقة الشغل علىenzymes كان الكلام كله على ان الدوا بيعملinhibition على enzyme وقلنا ان فيه طريقة انه يشتغل على الenzyme by either: reversible enzyme inhibition أو irreversible enzyme inhibition. أخر طريقة وقفنا عندها طريقة الreceptors وقلنا وقتها ان الدوا طريقة شغله بتبقىby action on receptors وقلنا وقتها ان الreceptor دة بيبقى عبارة عن ايه. واتفقنا وقتها ان الreceptor ما هو الا protein بس ليه حجم كبيير شوية سموهmacromolecular protein, وليه شكل مميز, والأماكن اللي موجودة فيها الreceptors كلكوا عارفين يا اما على الcell membrane من برة يا اما في الcell من جوة سواء في الcytoplasm أو على مستوى الnucleus. وقلنا فيهdefinition كلكوا عارفينه من قبل الpharma يعني. اتفقنا فيه حاجة اسمهاligand وان الligand دة أيchemical substance which has the ability to bind to the receptors. أي حاجة سواء الحاجة ديه كانتhormone ودة مؤجل شوية ان شاء الله, أو neurotransmiiter ودة ان شاء الله هندرسه في الautonomic: acetylcholine وnor adrenaline وغيره. أو يكون الligand دة عبارة عن دوا. الخاصية اللي عن طريقها الدوا أو الligand عموما بيمسك في الreceptor كان اسمهاaffinity صح. كلمةaffinity خلاص عرفناها اللي هي معناهاthe ability to bind to the receptor او يسموها زي مما الكتاب بتاعنا قايل كدةthe ability to fit onto the receptor ان الدوا بتاعك يمسك أوي في ال receptor وخلي بالك هو السبب انه بيfit onto the receptor, ليه الدوا يمسك في مكان وميعرفش يمسك في مكان تاني؟ الlock and key theory اللي هو الشكل المكمل ما بين شكل الreceptor وشكل الدوا.

جينا قسمنا بقى الdrugs اللي هو الكلام بقى المهم في الpharma قسمنا الdrugs acting on receptor الى تلات احتمالات: الدوا اللي بيشتغل على الreceptor يا اما يكونagonist أقدر اسميه بشكل مبسط أوي انه بيstimulate the receptor وفيه دوا تاني تقريبا عكسه بيسموهantagonist او بيسموهblocker وفيه دوا دايما نقول عليهin between أو نقول عليه بين البينين partial agonist. اللي فيكوا بقرا من كتب تانية هيلاقي الagonist دايما مكتوب علبهfull agonist الدوا اللي بيstimulate الreceptor في الكتب الكبيرة بنسميهfull agonist, الantagonist أحيانا بنسميهblocker, تسميات يعني متشابهة أوي. الpartial agonist يقولوا عليه في بعض الكتبdualist. Dualistلأنه متشابه في بعض الحالات مع الagonist أو في بعض الصفات يعني, ومتشابه في حالات تانية مع الantagonist.

طيب على أساس ايه بقى انا بقول الدوا دةagonist ولا antagonist ولاpartial agonist؟

عندنا تلات صفات مش كدة, عندنا تلاتةcriteria على اساسها بحط الدوا دة في التصنيفة بتاعته, أول حاجة الaffinity. يا ترى موجودة في أنهي دوا الagonist ولا الantagonist ولا الpartial agonist؟ موجودة في كله مش كدة, الaffinity معناها قدرته انه يمسك في الreceptor, وديه موجودة في كل الligands بكل الأدوية اللي بتشتغل على ال receptor.

الخاصية نمرة اتنين يسموها الefficacy أو يقولوا عليها في بعض الكتب الintrinsic activity النشاط الذاتي أو القدرة الذاتية بتاعت الدوا, اللي هي معناها ايه؟ يعني لما اقولك الدوا الفلاني ليهefficacy معناها ايه؟ يعني يقدر يغير نشاط الخلية مش كدة. The ability to change the cell activity, the ability to evoke a response زي ما هو مكتوب في الكتاب كدة ان الدوا بتاعك لما يمسك في الreceptor ان الخلية ديه يحصل فيها تغير في النشاط, والتغير في النشاط دة هل بالضرورةstimulation؟ لأ, هو ممكن يكون stimulant action أوdepressant action. ويمكن الناس اللي حضروا الجزء دة للأخر هفكركوا بالadrenaline, الadrenaline بيشتغل كagonist على الbeta receptor في الheart, وكagonist على الbeta receptor في الintestine. لما الadrenaline بيشتغل على الbeta receptor of the heart بينشط خلايا القلب, بيزود كل حاجة:rate, وconduction, وcontraction, وexcitability وكله. لما يشتغل نفس الدوا على نفس ال receptor بس في الsmall intestine يحصل inhibition للtone of the small intestine. في الخالتين الadrenaline is an agonist, وديه نقطة مهمة اوي وموجودة بشكل عادي جدا جدا في الagonist. ومننساش برضه عشان الكلام يبقى واضح الagonist لما يمسك في الreceptor الeffec الeffect بتاعه أو الresponse بتاعه بيحصل في اللحظة اللي بيتحدوا فيها مع بعض. مفهوم قصدي ايه؟

يعني أديreceptor أهو جه دواagonist مسك عليه الوقت اللي الاتنين فيه بيبقوا حاجة واحدة الdrug-receptor complex هو دة الوقت اللي بيحصل فيه الresponse. لو فضل الagonist قاعد على الreceptor بتاعه مش هيزيد الresponse, مش هيزيد, بالعكس دة هيبقى قاعد ملهوش لازمة, ومانع غيره من انه ييجي يشتغل. واخد بالك, فخلي بالك ان الdrugs ممكن يكون مرسوم عندك في الكتاب هوريك حالا: drug+receptor بيدي في وقت من الأوقات حاجة اسمهاdrug-receptor complex اللاتنين بقوا كأنهم مركب واحد دة يديك response.

الفكرة كلها في الagonist انه بيمسك في الخليةaffinity, وبيغير نشاط الخلية, وبص بقى التالتة حاجة اسمها:rate of association and dissociation. يعني سرعة اتحاد الدوا مع الreceptor وسرعة انفصال الدوا عن الreceptor مش دة المقصود بassociation و dissociation يعني انفصالهم عن بعض. الagonist من أهم صفاته ان ليهrapid rate of association يمسك في الreceptor بسرعة, واللحظة اللي مسك فيها غير نشاط الخلية, ويفك بسرعة.

Rapid rate of association. الrate of association دة يسموه في الكتب حرف الK capital كدة كبير وتحتهa(Ka) اللي هو بيسموه باختصارconstant of association. سرعة: أني بقيسrate بقيس سرعة اتحاد الاتنين مع بعض, وسرعة انفصالهم عن بعض Kd(constant of dissociation), هي مش مهمة أوي بالنسبة لك بس عشان لما تشوفها في الكتاب تفهم المعنى دة. هو مقياس لسرعة اتحاد الدوا مع الreceptor وسرعة انفصاله.

قللي بقىThe more, the more ايه بقى؟ the more rapid rate of association and dissociation the more the response ليه بقى؟ ليه كل ما مسك بسرعة وفك بسرعة

كل ما بقى أحسن. عشان قلنا يمكن مثل بلدي شوية بس عشان افهمك, لو افترضت ان ديه خلية من خلايا القلب كدة ودة الbeta receptor اللي عليها هفترض معاك مجازا كدة ان عليها أربعةreceptors والmolecules بتاعت الagonist كتيير أوي. الmolecules بتاعت الadrenaline عددها ضخم جدا لو افترضت ان كلmolecule جه مسك هنا وقعد يبقى اللي هيشتغل أربعة والباقي قاعد مبيعملش حاجة لكن لو الmolecule دة جه مسك واول ما مسك حصلresponse وساب وجه واحد تاني مسك وساب, وجه واحد تالت مسك وساب, واللي مسك دة ممكن يروح يمسك في الreceptor دة, وبالتالي كل ما يحصلrapid rate of association والأهم منه بقىrapid rate of dissociation يفك بسرعة ويدي فرصة لother molecules انها تمسك في الreceptors كل مازاد الresponse. مفهوم يا جماعة؟

طيب دة أنا عرفت كدة بالنسبة لخواص الagonist, يبقى كل ما ييجيagonist في المنهج من أوله لأخره كدة يبقى انت عرفت ان هو بيمسك في الreceptor بيشتغل ازاي. لما أقولك dopamine agonist يشتغل علىadrenergic receptors هيعمل ايه؟ فهمت ان ال dopamine بيحقق التلات شروط, عندهaffinity على الreceptor وبيحقق الموضوع دة, وعندهefficacy بيغير نشاط الخلية سواء بالزيادة او النقص. وحاجة مهمة اوي انه بيمسك بسرعة ويفك بسرعةrapid rate of association and dissociation.

طيب تعالى بقى نشوف الantagonist. معلش يا جماعة هنرجع للكتاب أنا بس ماشي بترتيب مش زي الكتاب أوي فمش عايز أحيرك, لكن بعد مانخلص هنرجع نبص في الكتاب على كل حاجة. تعالى نبص على الantagonist أو الblocker. ايه الخواص بقى أو ايه التلات حاجات اللي قلناها في الagonist هتبقى مختلفة في الblocker؟ تفتكر بقى ايه اللي موجود في الantagonist مش موجود في الagonist؟ اول حاجة الaffinity ال affinity قلنا انها حاجة موجودة في كل الligands يبقى قلنا ان الaffinity مش هي الفرق. يا ترى الefficacy موجودة ولا لأ؟ يعني ياترى الدوا الantagonist لما يمسك في الreceptor يغير نشاط الخلية؟ لأ الantagonist has zero efficacy, صفر مابيقدرش يعمل حاجة خالص, طيب أمال ايه فكرته في الطب, ليه بدي دوا ييجي يقعد على الreceptor دة؟ لن الrate of dissociation بتاعه بطئ, ليه ما يسمى بالslow rate of association and dissociation معناه ايه بقى؟ هو جه قعد في المكان, احتل المكان, وفضل قاعد فترة طويلة, فيمنع ان الagonist يوصل للreceptor. يبقى ديه فكرة الblocker, الblocker بيتاخد مش عشان هو بيعمل حاجة بنفسه الblocker ملهوشefficacy هو كل الهدف منهto prevent the access امنع وصول الagonist للreceptor بتاعه تمام. أخر حاجة بقى هقولك مثال كدة في الblocker وهنرجع نبص على الأدوية دوا اسمهpropranolol يبقى أنا عرفت مثلا مثلا ان فيهreceptor اسمه الbeta, وفيهagonist اسمهadrenaline, وعرفتantagonist اسمهpropranolol وهفكرك دلوقتي وهقولك مثال بالأرقام ايه الفرق ما بين الاتنين.

ايه بقى حكاية الpartial agonist أو يقولوا عليهdualist. دوا يعني لو سألتني كدة ملوش قيمة كبيرة في الطب, يعني معدش ليهم قيمة في الطب, انت لو عايز تنشطreceptor اديagonist عايز تقفلreceptor اديantagonist. ايه بقى الpartial agonist؟ هو فيه

خاصية الaffinity اللي موجودة في كل الأدوية, تعالى بقى نبص على الefficacy. أخبار ال efficacy بتاعته ايه؟ الefficacy بتاعت الagonist كانت عاملة ايه؟ عاليةhigh efficacy مش كدة. الantagonist كان zero. الpartial agonist: in between. يعني ايهin between؟ يعني يقدر يغير نشاط الخلية بس مش بنفس قوة الagonist وأكيد مش قد الantagonist اللي هو اصلا الefficacy بتاعه تساويzero. يبقى هو ليه شوية efficacy, ليه القدرة على تغيير نشاط الخلية بس مش أوي. الcharacter التالت اللي فيه شبه الantagonist, ان هو ليهslow rate او هو مكتوب في الكتبmoderate to slow, هو الحقيقة ليهslow rate of dissociation يعني ييجي يمسك فس الreceptor ويفضل قاعد شوية, يبقى أنا بستخدمه ليه الpartial agonist دة, طالما هييجي يحتل الreceptor ويقعد فترة طويلة يبقى هيمنع وصول الagonist. يبقى انا بخده عشان هو زي ال antagonist صح, فهمتوا قصدي بقى؟

السؤال بقى اللي هتحير نفسك بيه طب أنا ليه مستعملش الantagonist على طول, بديpartial agonist؟ دة سؤالclinical, انت حر لما تتخرج, استخدم اللي انت عايزه, متستخدمش خالص الpartial agonist لكن في الامتحان هبقى عايزك عارف الفرق ما بين الpartial agonist والantagonist. Clinically معدش ليهم قيمة. عايز تنشط ادي agonist عايز تقفل اديantagonist فهمت قصدي طيب.

فيه بقى دوا يمكن مش موجود دلوقتي في المنهج لكن موجود بعدين مثال يعني لل partial agonist اسمهpindolol. Pindo lol يبقى دة ايه؟ beta blocker طيب.

أنا عايزك بقى عشان نحسم الموضوع, أطمن يعني ان انت فهمت الفرق بين التلاتة الagonist والantagonist والpartial agonist. تخيل معايا ان فيه عيان بنديلهadrenaline, وواحد تاني بنديلهpropranolol, وواحد تالت بنديلهpindolol عشان أساعدك بس عشان احنا لسة فس الأول: دةagonist على الbeta receptor, ودةantagonist, ودةpartial agonist صح؟ قيسلي الheart rate في التلاتة. فاهمين سؤالي؟ تلاتة عيانين اهم او مش شرط عيانين تلاتة ناس عاديين: واحج خدagonist اسمهadrenalineو وواحد خد antagonist اسمهpure antagonist مش كدة يعني بيقفل مباشرة كدةو وواحد خد دوا بين البينين دة اللي اسمهpindolol. هفترض معاك الheart rate في التلاتة كان 70 مثلا. بعد الadrenaline؟ يعلى, أكيد هيعلى لن الagonist adrenaline هيشغل الbeta واحد وأنا فاكر بقى وان شاء الله هفتكر في الautonomic الbeta1 ديه كانت بتزود كل ال cardiac properties يبقى أبو70 دة هيبقى100, 110, 120 طيب. Propranolol؟ لأ فكر بقى. أيوة بالظبط, هو انا عنديendogenous كدةadrenalineو nor adrenaline رايحين يشغلوا الbeta1. مش فيهsympathetic supply وفيهadrenaline طالع من الadrenal medulla بيروحوا يشغلوا الbeta واحد. وفيه قصادهمparasympathetic صح؟ الpara دة عبارة عن vagus nerveأو vagus nerve بيطلع acetyl choline يعني بيشتغل عل receptor تاني. الاتنين شغالين قصاد بعض, وأنا ضربات قلبي دلوقتي هي محصلة دة مع دة. طيب أنا لما أجي دلوقتي أديPROPRANOLOL أنا الheart rate بتاعي70 70hg دة كان محصلة الخناقة ما بين الsympathetic والpara. أنا لما اديتbeta blocker انا قفلت مين؟ الbeta بتاع الsympathetic وسبت مين الpara فلازم الheart rate بتاعي هيقل.

هل هو قل عشان الpropranolol ليهefficacy؟ ل خالص دة هو كل اللي عمله انه قعد على الbeta receptor منع وصول الadrenaline والnor adrenaline عن الreceptor فهمنا بقى الفكرة. طب الشاطر بقى اللي يقولي الpindolol, صح برافو عليك, هيزيد الأول صح, هيزيد الأول شوية صغيرين كدة يعني مثلا مثلا من 70 ل80 كدة وبعدين يرجع يقل. ليه زاد وليه قل؟ زاد عشان له شويةefficacy صح, يعني يقدر يغير نشاط الخلية زيه زي الadrenaline بس مش زيه كقوة لأنه هو دة مشfull agonist فال70 بقوا80. وبعد كدة فضل قاعد على الreceptor اتصرف كانه ايه؟ antagonist فبدأ يايه؟ يمنع ال adrenaline انه يوصل بتاع جسمك فبدأ الheart rate يقلفهمنا بقى الفكرة يا جماعة. ايه الفرق ما بين الagonist والantagonist والpartial agonist. طيب قبل ما نبص في الكتاب.

ايو برافو عليكي ايوة slow rate of dissociation زي الpropranolol أيوة حتة الزيادة اللي في الأول بس.

طيب دة بالنسبة للفرق بين التلاتة هم قعدت برضه الناس اللي بتعمل بحث على الأدوية يقولك هو ليه فيهagonist اقوى من التاني يعني ليه فيهagonist يديresponse عالي وليه فيهagonist يديresponse أقل؟ صح. فبدأوا يفكروا ان فيه حاجتين يحددوا الeffect أو الresponse بتاع الدوا طبعا فيه حاجة اسمها الefficacy ديه انا استبعدتها أنا ببص على other factors الfactor الأولاني حاجة بيسموها اللي انتوا قلتوها دلوقتي الrate of association and dissociation مش كدة؟ لو كلن الagonist دة بيمسك بسرعة أوي ويفك بسرعة أوي توقع ان الeffect بتاعه اعلى صح. نظرية سهلة اوي يسموها,rate theory rate theory نظريةالسرعة او نظرية ال... هتلاقي مكتوب ليها اسم في الكتاب كدة أظن يعني اسمهpaton معرفش النطق الصح ايه, اسمه بايتون اسمه باتون معرفش بصراحة هو أصلا جاي منين بس افتكر ايهأو the rate theory: the more the higher the rate of association and dissociation, the more the response of the drug. النظرية التانية الreceptors مش كدة الreceptors اللي متاحة قدام الagonist عشان يمسك فيها, تفتكر ايه العلاقة؟ يعني العلاقة طردية ولا عكسية؟ طردية بمعنىthe more the number of receptors available for the agonist, the more the response صح.

يعني لو الأربعة اللي أنا راسمهم دول بقوا عشرة اكيد الresponse هيعلى لأن ال response زي ما قلتلك اللحظة اللي الagonist بيمسك فيها الreceptor بيحصل ال response وبعديها يفك بسرعة. ديه اسمها الoccupation theory سموها كدة نظرية الاحتلال يعني, قعدت الناس تفكر كتيير اوي مين اهم ومين النظرية المهمة, بس الحقيقة أعتقد يعني ان الrate اهم, لأن غالبا الnumber of receptors مش هيتغير اوي ال agonist نمرة واحد والagonist نمرة اتنين بيشتغلوا على نفس العدد من الreceptors فالrate theory هتبقى الأهم. مش مهم طبعا مين أهم افتكر بس النظريتين.

قبل ما انسى بقى عشان كتاب القسم قايلdefinition كدة هو يعني الحقيقة مكانش ليه لازمة يعني مش مهم اوي. لقوا ان الagonist لما بيوصل للmaximum response بتاعه كل دوا زي ما هنقول ان شاء الله كلagonist ليه اقصى حاجة ممكن يعملها يعني اقولك مثلا الدوا دو بيعالج الضغط أقصى حاجة ممكن يعملها انه يقلل الضغط20

mmHg كويس. لو قعدت تزود جرعاته قد كدة من هنا لبكرة مش هيقل عن 20دة يسموه الMaximum response زي ما هنقول ان شاء الله دلوقتي. لو كان الدوا دةagonist وصل للmaximum response لقوا ان مش كل ال receptors are occupied by the agonist. يعني في اللحظة اللي هيوصل الدوا لأعلى تأثير دوائي ليه هتفضل بعض ال receptors فاضية, يعني مهياشoccupied by the drug. وديه حاجة غريبة ولا مش غريبة؟ المفروض ساعة لما أوصل للmaximum يكون كله شغال مش كدة؟ لقينا ان فيهreceptors مش ماسكة فيها الدوا Spare receeotorsهيspare بقى بالترجمة الحرفية معناها: احتياطي بقى استبن قطع غيار يعني حاجة زيادة. ولحد النهاردة مش عارفين وجودهم ليه, هو فيه كلام كتيير اوي اول ما ظهروا الspare receptors وانهم هيفرقوا معانا كتيير أوي في شغل الأدوية, طلع انهم ملهمش الدور أوي زي ما احنا كنا متخيلين, يمكن في بعض الحالات الpathologically يمكن لو فيهblocker موجود. لكن generally كدة ملهمش قيمة كبيرة, بس عشان لو حد سألك ايه هم الspare receptors فانت عرفت ولا معرفتش؟ الreceptors that are not occupied by the agonist even لما نوصل للmaximum response. طيب الجزء اللي جاي كدة. نبص في الكتاب عشان برضه الناس اللي بتحب تبص في الكتاب وصلنا لنمرة سابعة اللي هوaction on specific receptors هو قالك بالتفصيل ايه الreceptor دة, هو عمل المعادلة اللي احنا عملناها. ان الدوا+الreceptor هيدي drug-receptor complex, وبعدين فيه سهم كدةرايح كدة ايه response. الكلام دة ينطبق على أنهي من التلاتةagonist ولا antagonist ولاpartial agonist؟ يعني اللي هيديك سهم الresponse دة هيبقى ايه؟ agonist ويمكن شوية أقل منهpartial agonist لكنblocker ابدا مفيشresponse. طب السهم الأولاني اللي مكتوب Ka دة ايه؟rate of association. واللي راجع كدة تاني بقى, مهم في وقت من الأوقات كانوا ماسكين في بعض وبعدين رجعوا كدة تاني حصل فيهمdissociation. ففيه سرعة dissociation مهمة أوي اللي حصل فيها ايه الagonist أخباره ايه؟ وكتب الaffinity رجع فكرك بيها تاني: قدرة الدوا انه يfit into the receptor. وبعدين الefficacy ال intrinsic activity: قدرة الدوا انه يعمل الresponse أو بين قوسين كدة زي ما اتفقنا انه يعملchangeفي الcell activity. الpotency أجلها شوية, تعريف الpotency مش هنفهمه غير لما نشوف الdose-response curve اللي موجود في صفحة19. جه بعد كدة الresponse قالك على الtwo theories اللي احنا قلناهم الrate of association theory. وفكرك تاني بالspare receptors وبعدين الrate theory اللي هو كل مازاد ال rate زاد الresponse.

النقطة اللي جاية بقى, معلش هنسيب الكتاب برضه شوية, اللي هنقوله دة عبارة عن علاقة في المعمل عملناها بين الdrug والresponse. أو ساعات بدل ما أقولdose أقول concentration وفي الحالتين واحد. يعني أقولك كدة الناس وان شاء الله كدة ربنا ما يوعدكوا الناس بتوع الpharma زي حالتنا كدة يدولوا حتةintestine حتة من الheart يدولهbladder, أي حتة صغننة كدة منisolated organ ويدوله دوا ويقولولوا اعمل drug-response curveز الدوا دة ايهagonist ولاantagonist؟ لما يدوله كدة ويقولوله أعملdose-response curve على هذا الدوا؟ أكيدagonist مش كدة, ليه. برافو عليكوا

لأن الantagonist ملوشresponse أصلا.
طيب انت بتقعد كدة أو بلاش انت ان شاء الله ميحصلش, أنا قاعد في المعمل وادولي دوا زي ال acetyl choline كدة عشنا أيام ويقولك اعملdose-response على الintestine ولا على الrectus ولا مش عارف ايه.
بتدي جرعة مثلاsay 1mgm وتشوف الresponse قد ايه. بتدي جرعة 2mgm بتدي response كدة4mgm وهكذا, لحد ما توصل لوقت من الأوقات انت عمال تزود الجرعة وخلاص وصلت للmaximum response كويس.
يروحوا عاملين بقى علاقة كدة, راسمين رسم بياني ما بين الجرعة اللي أنا استعملتها ال dose وما بين الresponse. فالresponse دة طبعا أنا بقيسه يعني أنا عرفت مثلا ان الجرعة كذا مثلا اديت 2cm contraction أعلىresponse وبعد كدة عليت تلاتةcm فدة معنى العلاقة بين الdose والresponse بيطلع الcurve حاجة بيقولها كدة اسمهاhyperbolic بيطلع الcurve عامل كدة. يعني مش عارف بالنسبة لكو الcurve من عندكوا كدة شكلوا عامل ازاي. عامل كدة, كدة أهو بيطلع كدة وبيعدين يعملplateau كل ما بزود الdose بزود الresponse لحد ما بوصل للmaximum response, لو زودت الجرعات بعد كدة الresponse مش هيزيد. كويس كدة الcurve دة بالنسبة للناس بتوع الاحصاء مبيطلعش نتايج دقيقة, يعني الكلام دة ميطلعش نتايج دقيقة وميطلعش معلومات كتيرة ميطلعش منه معلومات مهمة أوي. لكن الأهم منه بقى بيديكcurve اطول وmore mathematic ادق رياضيا ومعلومات اني أستعمل بدل الdose, log the dose. بدل ما أحط رقم الجرعة احطlogarithm الجرعة فبيديcurve فيه نقط كتيير أوي. انت عارف الفرق مثلا ما بين 2 و 4 فيlogarithm مثلا بيطلع صغير اوي. الفرق ما بين رقم اتنين ورقم اربعة: اتنين. أربعة ناقص اتنين باتنين. لما تعملlog 2 وlog 4 يطلع الفرق صغير أوي ويديك نقط كتيير أوي على الcurve فيطلع شكل الcurve مش عارف كلكوا هتشوفوا ولا لأ. أديlog الdose وأبقى صلحها في الكتاب لأن لسة مكتوبة زي ما هي. يبقى اديlog the dose وأدي الresponse يطلع الcurve شكله عامل كدة زي شكل الS. نقول عليهsigmoid, Sigmoid بيتدي يطلع شوية شوية كدة وبعدين بوصل للmaximum response.

أنا الcurve دة أقدر أطلع منه كذا معلومة اقدر اطلع منه الmaximum response obtained by the drug اللي هو الEmax. يبقى دة مهم بقى لو طلعت منه الEmax يبقى أنا طلعت منه the maximum response اللي مش هيزيد. فين الEmax بقى هنا؟ صح عند الحتة ديه, هنا كدة, لو جيت عند الحتة ديه كدة عملت خط. أقدر أطلع منه حاجة اسمها الminimal effect يسموه E minimum حرف الE كبير كدة وتحتيه min صغيرة دة ايه بقى؟ دهMinimum response obtained by the drug أقل حاجة مثلا الدوا دة بيعملها انه بيقلل الضغط 2mmHg وأعلى حاجة يعملها المثال اللي قلتهولك من شوية انه يعلي الضغط20mmHg. يبقى ال2 ديه بالنسبة لي تساوي الminimal effect وال20 تساويthe maximal effect طيب. أقدر أطلع منه بقى حاجة اسمهاthe submaximal effect يعني ايه الsubmaximal effect الترجمة الحرفية؟ sub يعني ايه؟ أقل من ال maximum اقدر ~أعرف منه الresponse اللي أقل من الmaximum. هقولك مثال

يعني دقيق هطلع منه حاجة اسمه الE50 يعني ايه؟ هو الEmax كانت الmaximum والEmin كانت الأقلresponse الE50 ديه ايه بقى؟ نص الmaximum response, يعني هيطلع كام في المثل اللي أنا قلتهولك دة؟ هو الmaximum كان20 يبقى الe50 هيطلع10mmHg. طبعا أنا بحول الكلام دة بعد كدة للlaws بس خلي بالك. أدي ال maximum response أهو وأدي الEminimum وأدي ما يسمى بالE50 صعب الكلام دة يا جماعة؟ يبقى انا بطلع منه رد فعل الدوا كل اللي أنا قلته دة عبارة عنresponse مش كدة يالmaximum يالminimum يا حاجة مثلاsubmaximum زي الE50. الأهم من كدة بقى اقدر أعرف الجرعة اللي عملت الresponse دةولا مقدرش؟ يعني عايز اعرف الجرعة اللي عملت الEminimum هسميه الجرعة ديهEDmin لما تلاقي حرف الD بقى في الموضوع يبقى احنا دخلنا في جرعات. عايز اعرف الDose which produces the minimal response اعمل ايه؟ الكلام سهل بقى اوي انتوا أشطر مني في الرياضة, أجي على الresponse اللي الدوا عمله وأنزل بخط كدة على الlog الdose صح. فعرفت الlog ال dose اللي عملت كدة, يبقى اقدر أحسب الجرعة بقى يبقى دي أسميهاED minimum. ال EDmaximum اعمل ايه؟ الED max نفس الفكرة أجي على الEmax وأنزل وأشوفlog الجرعة وأعرف الdose اللي عملت the maximum response. هو جرعة واحد؟ الED max ديه جرعة واحد؟ لأ دة هم كتيير بس أنا عايز اول واحدة عملت الmaximum response يعني جرعة اقصى حاجة عملتها الmaximum response. يعني جرعة5mgm لوخليتها مثلا10 mgm هتدي نفس الresponse. فدة اللي بقيس الEDmaximum من هنا, أهم جرعة في كل الجرعات فاكر انت الE50 كانت ايه؟ الE50 لوحدها كانت ايه, كانت50% من الmaximum response صح. عندي حاجة مهمة أوي بقى اسمها ال ED50 معناها ايه الED50؟ الجرعة اللي تديني50 في المية من الmaximum response. أهو أدي الE50 أهو اقوم نازل كدة, وأشوف الجرعة اللي عملت 50% of the maximum response قد ايه؟ يبقى ديه بالنسبة لي تساوي جرعة اللي اديتني50% من الmaximum responseز الجرعة ديه مهمة ليه بقى؟ فاكر الصفحة اللي فاتت كان فيه تعريف مهم اسمه الpotency واجلناه هي ديه الpotency هي ديه الpotency بالنسبة لي بتاعت الدوا اللي هي تساوي ايه؟ عايز تعريف, الpotency تساوي؟ صح, الpotency عبارة عن جرعة, ال potency بتاعت الدوا الفلاني يبقى الجرعة اللي اديتني ال50% of the maximum response. فيه ناس بتحسبها بالED70 الED50 متفرقش معايا المهم برافو عليك, المهم انها الجرعة الsubmaximal بس جرى العرف يعني انها تتاخد على انها ال50% الجرعة اللي تعمل50% of the maximum response. طيب امتى الدوا يكونmore potent عن دوا؟ يعني دوا نمرة واحد ودوا نمرة اتنين عايز اقارن مين فيهمmore potent؟ صح, اللي يديني خمسين في المية من الmaximum بجرعة اقل. يبقى ساعتها الدوا دةmore potent مش كدة, وضحت الكلام يبقى لما أقولك الpotency انا مبعلقش على الدوا على طول أنا بعلق على الجرعة بتاعت الدوا اللي اديتنيresponse معين. طيب كتاب القسم بقى هتلاقيه راسمcurve كدة احنا الكلام دة قلناه الحمد لله الdose-response curve اللي مرسوم عندك خلي بالك بس ان اللي على الشما دة هو الdose response واللي على اليمين هو log الdose مع الresponse. فاهم قصدي يعني اللي على اليمين دة الcurv

ين اللي جمب بعض اللي على اليمين دة log dose مش dose على طول, عشان يطلع شكل الcurve: S shaped او اللي هو الsigmoid. بص بقى على الcurve فيه كلام مكتوب كدوdose response curve وايه العلاقة ما بين المش عارف ايه وايه وحسبت منه ايه والكلام الجميل دة كله. في امتحانتنا بقى, عندنا في الmcq يجيبلكcurve زي ال curve اللي عندك اللي هو فيه تلات ادويةA,b,C دة. كتيير جدا جدا جدا السؤال دة في نص السنة وفي أخر السنة. هو عايز يقارن مابين تلات أدوية, ما بين دواA,B,C بص عليهم كدة وقللي مين فيهم ليهhigher efficacy, الefficacy ديه بالنسبة لي تساوي الEmax الmaximum response obtained by the drug ديه بالنسبة لي الefficacy. مين فيهمhigher efficacy. أو ساعات بيقولوا عليهhigh ceiling سقفه عالي نمرةb صح؟ وصل لmaximum response اعلى من الAوالC

طيب مين فيهم بقىmore potent؟ الA الAاقوى من الB والB أقوى من الC اشمعنى, عشان الجرعة اللي تديني50 maximum في المية أقل في الA من الbو من الB اقل من الC. يبقى اقدر أقول كدة ان الB has the higher Emaxأوthe higher efficacy لكن ال A هوthe more potent صح؟ طيب انت لما تيجي تقارن أدوية ببعضها, شركات الأدوية لما تييجي تعمل دوا جديد وتقارنه بدوا قديم بتعمل الاتنين. بتعمل الefficacy وتشوف ايه الأخبار وتعمل الpotency.

وهتلاقي كتب الpharma محيرانا, لما اجي أقارن هتلاقي كتب يقولك الefficacy اهم. اننا أوصل لmaximum response بتاع الدوا أعلى من الدوا القديم. وتلاقي كتب تانية كاتبة لن لأ ديه الPotency هي الأهم. كون الدوا بيديني تأثير كويس بجرعة صغيرة ديه اهم, انتوا رأيكوا ايه؟ أه الpotency غالبا هي الأهم أقولك لسبب, ل مش بس عشان كدة. الefficacy أه, أنا ممكن أوصل لresponse اعلى بس على حساب أعراض جانبية او toxicity عالية مش كدة يعني فيهfactor تاني دخل في الموضوع هنا بقى. ان ممكن الجرعة اللي توصلني للEmax اللي هي الEDmax تبقى دخلت معايا في adversr drug effect. طيب غالبا كدة المقياس اللي بيتاخد بيه, هو طبعا بنقارن بين الاتنين بس غالبا كدة هيبقى الpotency more accurate.

خلاص يا جماعة خلصنا من الحتة البايخة بتاعت الdose0response curve ديههتلاقي كتاب القسم بس, قبل ما أنسى في النقطة نمرة خامسة في الكلام بتاع الdose response curve هنأجلهل للصفحة اللي جاية. أقدر أعرف من الdose response curve نوع ال antagonist واحنا لسة معرفناش أنواع الantagonist فهنسبها ان شاء الله لما نشرح حاجة اسمها الtypes of antagonists.

الكلام اللي عندنا بقى في أخر صفحة19 انواع الligands. كلام مكرر بقى احنا عرفنا أنواع الligands ولا لسة؟ اه. اللي هم؟ لأ اللي قبل ديه بقى. Hormone, chemical transmitter, drug. ولو كانdrug هيبقى حاجة من اللي انتوا قلتوا عليها دلوقتي حاجة من التلاتة ياagonist, ياantagonist, ياpartial agonist. طيب بص بقى الجدول الجميل اللي في صفحة20 دة, هو مديك خواص الagonist بيتهيألي كلنا خلاص حفظناها اللي هي الaffinityوالefficacy والrapid rate of association and dissociation. ومديك خواص الantagonist لو خدت بالك هتلاقي الaffinity هي هي. لو خدت بالك كدة

هتلاقي الاتنين مكتوب عليهم +3 والefficacy مفيشzero وslow rate of association and dissociation. الPartial agonist نفس الaffinity والefficacy أخبارها ايه بقى؟ Moderate صح. يعني ايه كلمةmoderate بقى؟ كلمةmoderate يعني ايه؟ In between ايه يعني؟ In between الagonist اللي ليهhigh efficacy والantagonist اللي لهzero يبقى هو حاجة في النص كدة. والrate of association and dissociation مكتوب في الكتابslow moderate او slow اوslow to moderate المهم ان هو بطئ دة الهدف منه. انه يفك من الreceptor ببطء اللي عايز أقولهولك بقى هو حكاية الأمثلة ديه بقى. طبعا احنا تفقنا في الgeneral اللي تقدر تحفظه خير وبركة اللي مش هتقدر هييجي وقته. الأمثلة بتاعت الagonist كتير أوي بس هو مدي اتنين سهلين: acetyl choline وnor adrenaline. بتوع الantagonists مديatropin وياريت تفتكر الpropranolol. سهل دة مش كدة. الpropranolol: beta blocker بيشتغل كantagonist بيقفل الbeta receptor على طول. الpartial agonist مكتوب مثال, امبارح للأسف عشان بتبقى أول محاضرة والواحد بيبقى لسة مندفع يعني انسحبت من لساني واتكلمت عن ال succinyl choline هتلاقي مكتوب فوق على انهpartail agonist تنزل تحت في نفس الصفحة هتلاقيه مكتوب على انهnon competitive antagonist. يعني مرة متصنف على انه partial agonist ومرة تانية متصنف على انهantagonist. هم الاتنين صح, الاتنين مش غلط هقولك دلوقتي ايه قصة ال succinyl choline دة لو حبيت تحط مع الpartial agonist يعني يمكن مثل يكون أدق شوية الpindolol فاكرينه, الpindolol دةbeta blocker بس قبل ما يقفل الbeta بيشتغل شوية, صح؟ فيعلي الheart rate شوية قبل ما يعمل الeffect بتاعه. طيب بمناسبة بقى succinyl choline دة انتوا عارفين اكيد ال skeletal muscle بتشتغل ازاي. أنا اكتشفت امبارح ان الناس كانت فاكرة ان الphysiology دة كأنه ايه, امبارح أه, امبارح على طول, أه يبقى مش انتوا دفعة تانية يعني هههه. فاكرين انتوا سمعتوا عنexcitation contraction coupling, طب ما انتوا كويسين اهوهو ايه اللي بيحصل في العضلة عشان تنقبض, معلش أنا همسح الجزء اللي في النص كدة شوية عشان, الكلام دة هنقولوا تاني ان شاء الله في الجزء بتاع الskeletal muscle relaxant

بس مبدئيا كدة. انت عندكskeletal muscle كدة جايلهاnerve بيقولوا عليه الsomatic nerve مش كدة الsomtaic nerve. الsomatic nerve دة بيطلعchemical transmitter اسمهacetyl choline يشتغل علىreceptor هنسمعه بالصدفة كمان شوية كدة اسمهnicotinic receptor ومش مهم نوعه بقى. هو كان فيه نوعين من الnicotinic receptors نوع موجود على الganglia أسميه NN أوNG ونوع موجود على ال neuromuscular junction of skeletal muscle يقولوا عليهNM مش هتفرق معانا أوي مش هي ديه القضية, المهم ان فيهreceptor اسمهnicotinic تمام؟ العضلة بتشتغل ازاي بقى؟ يعني لما تيجيimpulse من الbrain على الpyramidal tract على anterior horn على المش عارف ايه لحد ماتوصل الاشارة العصبية للnerve دة يقوم خارج A.Ch صح كدةأيchemical transmitter بيحصلواrelease. الacetyl cholin is an agonist على الnicotinic receptor مش دة اللي اخدناه من الجدول. Agonist يعني يعرف يعمل ايه؟ يعرف يمسك في الreceptor ولما يمسك في الreceptor يغير نشاط الخلية,

ويمسك بسرعة ويفك بسرعة. طيب عمل ايه بقى في الخلية؟ أول ما A.Ch يمسك في nicotinic receptor يفتح الsodium channel. افتكرتوا يروح عاملinflux of sodium يدخل الsodium يقوم عاملdepolarization فهمنا صح. لحد مايوصل للlevel معين يبدأ يrelease الcalcium من ال sarcoplasmic reticiulmبتاع العضلات ويبتدي يعمل activation لactin وmyosin فيبتدي يعملcontraction. انتوا فهمتوا القصة مش كدة. طيب الnicotinic receptor دة والخلايا العصبية ديه موجودة في حالة اسمهاpolarized state ول لأ. مش ايexcitable tissue كدة موجود في حالة اسمها الPolariztion يعني ايه؟ Polarized state يعني ايه؟ يعني فيه فرق شحنة فيه كهربا بين برة موجب وجوة سالب. هو أنا على فكرة ضعيف جدا في الphysiology أنا بقالي كتيير جدا مزاكرتش ال physiology بس أنا فاكر ان هو الكلام هو اتغير ولا لسة هو دة؟ طيب الpolarized state, الخلية ديه عشان تشتغل لازم يحصل فيهاdepolarization وبعد ما يحصلde لازم يحصل فيها؟ repolarization. عشان كدة عشان ترجع تشتغل تاني الdepolarization معناهاsodium excitability معناها ان الsodium دخل وبعد شوية الPotassium خرج وبعدين بعد شوية كل واحد رجع مكانه, وبعدين رجعت الكهربا سليمة. مش هو دة الaction potential. خلي بالك دة مع A.Ch بيجي بقى في ال يعمل كدة يعمل depolarization بحيث ان العضلات تنقبض وبعدين يحصلrepolarizetion... عشان أبقى جاهز للشغل تاني, عشان الreceptor دة يبقى جاهز للexcitation تاني

ايه بقى اللي ممكن يحصل في فكرة الsuccinyl choline هم ليه سموهpartial agonist؟

هو بييجي زي الacetylcholine دة يفتح الsodium channel كويس ال succinyl Ch شبه A.Ch حتى في الاسم لو اخدت بالك بيجي يفتح الsodium channel يعمل influx of sodium يعمل ايه في العضلة؟ يعمل de, يعمل شويةcontraction صح؟ وبعد كدة يمنع ان الreceptor يوصل تاني للrepolarization يعني حاجة أنا عرف انها صعبة شوية النهاردة, يخلي الreceptor في حالة اسمهsustained depolarized عشان يقدر يحس بالACETYL CHOLINE اللي طالع من الSOMATIC NERVE. طيب انت متخيل بقى عشان امبارح كانوا فاهمني غلط انت متخيل ان العضلة اللي الRECEPTORS فيها في حالةSustained depolarization متخيل ان العضلة هتبقى قافشة كدة؟ بالعكس تماما؟ ليه بقى؟ عشان الmuscle اللي في حالةsustained depolarization هي في حالة absolute refractory period يعني الtransmitter عمال يطلع من العضلة عشان يشغلها وهي لا تستجيب. يبقى succinyl Ch ليه قالوا عليهpartial agonist وعشان الأول بيعملinitial stimulation تلاقي العضلات انقبضت شوية وبعد كدة يشتغل ك antagonist صح.

كأنك بالظبط قافل الnicotinic receptor بدوا بحيث ان A.Ch اللي طالع من العصب مش عارف يشتغل, بس سؤال كدة عشان أتأكد ان انتوا فهمتوني. هل هو فعلا قاعد على الreceptor؟ يعني هل فعلا Succinyl Ch occupying the receptor فمانع ان حد ييجي يشتغل؟ لأ, أمال هو عامل ايه هو عمل الحكاية ديه ومشي صح. مانع ان يحصلre

فخلى الreceptor كأنه مقفول مش كدة, يعني مهواشblocked
يعني في الadrenaline والpropranolol. الpropranolol بيمنع شغل الadrenaline ازاي؟ قاعد على الreceptor هييجي الadrenaline يشتغل على الreceptor ميعرفش. هييجي Succinyl Ch مانع شغل الacetyl choline مش عن طريق انه قاعد على ال receptor ومش راضي يمشي, لأ. دة غير الكهربا بتاعت الreceptor ومشي.
عمل حاجة اسمهاsustained depolarization هو دة السبب اللي مخلينا محتارين مع ال succinyl choline حطيناه مرةpartial agonist ومش غلط اوي, حطيناه في الخلية عمل نشاط شوية وبعد كدة قفل ومخليينه بعد كدة مصنفينه على انهnon competitive antagonist هتلاقيه مكتوب تاني. لأ ملهوش دعوة بالpotassium channel هنعرف لما ناخد ان شاء الله الskeletal muscle هنعرف فيهtwo phases في شغل Succinyl Ch هنعرفphase واحد بيحصل فيها ايه وهناخد ان شاء اللهphase اتنين بيحصل فيها ايه. هناخده بالتفصيل ان شاء الله بس فكرة مبدئية عشان الناس لما شافت Succinyl Ch مكتوب مرتين اتلخبطت وانا لخبطتكوا أكتر فيعني ايه كدة تمام.
اللي أنا عايز بس أقوله هو ال Succinyl Ch بيقعد كتيير في الجسم؟ انت مسمعتش المعلومة ديه قبل كدة الsuccinyl choline دة؟ بالظبطshort duration خمس دقايق أو عشر دقايقامتى يطول بقى؟ هو ايه أصلا اللي بيخليه يقعد شوية صغيرين كدة؟ ان ربنا خلقenzyme اسمه pseudocholine esterase بيتصنع في الliver وينزل في الplasma وأول مأحقن Succinyl Ch ألاقي الشغلانة ديه, شويةcontraction وبعدين مفيش حاجة خالص لأنه بيتكسر بسرعة أوي بالpseudocholinesterase امتى معرفش أكسره؟ لو ربنا خلقني عندي عيب في pseudocholine esterase enzyme وبدخل في حاجة اسمها apnea يبقى دة بالنسبة للجزء بس بتاع الpartial agonist.
:Types of antagonist
تعالوا بقى نتكلم عن حاجة مهمة أوي في الامتحانات اسمها الtypes of antagonistال antagonsit اللي احنا عمالين نتكلم عليه دة اللي هو ملهوشefficacy وبيمنع شغل ال agonist فيه نوعين كبار منه.فيه نوع من الantagonist يقولوا عليهcompetitive زمادام فيهcompetitive يبقى فيهnon competitive. طيب الفرق البسيط كدة بين النوعين ال blocker أو الantagonist اللي بيقفل الreceptor عن طريق competitive قابل للازاحة بالعربي. يعني ايه؟ أنا عندي مثلاpropranolol على الreceptor ييجي الadrenaline ميعرفش يشتغل, لو زودت جرعة الagonist, I displace the antagonist from the receptor ؟أقدر أحرر الreceptor من الcompetitive antagonist وأرجع أشغله تاني.
عشان كدة يقولوا ايه عن الcompetitive antagonist دة؟ يقولوا عليهreversible صح. ويقولوا عليه كلمة مهمة أوي مكتوبة في الكتاب يقولوا cermountable قابل للازاحة أقدر أطرده بس شرط مهم انيwe have to give excess agonist, الagonist العادي اللي في جسمي أو اللي بيتخد جرعة عادية مينفعش. يبقى كأنها ايه؟ هيcompetitive يعني كأنها؟ خناقة. بين مين ومين؟ Agonist وantagonist. مين اللي بيكسب. في العادي يعني ال antagonist هو اللي قاعد قافل كدة. امتى الagonist يكسب؟ لوexcess عندنا مليون مثل. الatropine متخانق مع الacetyl choline على الmuscarinic زي ما هنعرف ان

شاء الله في الautonomic. الadrenalin بيتخانق مع الpropranolol وغيره على ال beta كتاب القسم حتى كاتب مثل أنا نسيت أقولهولهم امبارح. دوا اسمه الnaloxone ال naloxone لما ناخده ان شاء الله الmorphine لهspecific receptor اسمها الopiate مسمعتوش عنها قبل كدة أو حاجة. المهم انه ليه نوع معين من الreceptors هوagonist عليها الnaloxone هو الantagonist هو اللي بيقفل الopiate receptors. يبقى ال naloxone دة بيشتغل كcompetitive antagonist مع الmorphine. ان شاء الله لما نوصل للpropranolol وأسألك السؤال اللي معرفش ليه كل الناس بتتخض منه وأقولك ايه الmechanism of action of propranolol؟ صح. Competitive antagonist. لازم تقولي بقى بيcompete مع مين بيتخانق مع مين مع الagonist مع ال adrenaline بيتخانقوا على ايه على الbeta receptor. ولازم تكون فاكر اننا لو كترت ال adrenaline أقدر أطرد الpropranolol ونفس الكلام في الatropine الatropine بيتخانق مع الacetylcholine على muscarinic receptor. الatropine لو حصل منه تسمم من ضمن طرق علاجه اني أزودacetylcholin. عشان عارف ان الaction بتاعه competitiveو inhibitor cermountable.

طيب تعالى نشوف بيعمل ايه في الdose responsecurve لو كان الدوا competitive antagonist تعالى نشوف هيعمل ايه في الcurve اللي رسمناه. دةagonist دة مش antagonist دة دوا بيتاخد في الmorphine لعلاج الادمان بتاعه, ادي نبص بقى الdose response curve كدة أنا رسمته, أدي الlog response وأدي الdose ورسمته فطلع ال dose response curve زي مارسمناه قبل كدة. معلش أنا بايخ وبعيد وبكرر والناس بتزهق وكل حاجة الdose response curveدة اتعمل لagonist ولا لantagonist ال agonist طبعا

عرفت منه ايه الdose response curve كدة؟ عرفت الEmin والEmax وقلنا الجرعات بدل ما هتزيد وعرفنا يعني ايهE50 صح, وطلعت حاجة اسمهاEDminimum يعني ايه يعني الجرعة اللي تدي الresponse الأقل في الcurve طلعت الEDmax الجرعة اللي بتدينيmaximum response وحاجة مهمة أوي كمان الED50 الجرعة اللي هتديني50% اللي هي بالنسبة لي الpotence.

طيب أنا بقى عندي في المعمل ادونيacetyl choline قعدت اشتغلت عليه وطلعتله ال dose response curve كدة, وبعدين ادونيantagonist حطيته على الIntestine اللي أنا شغال عليه وبعدين رجعت حطيت الagonist. فهمتوا بقى احنا بنعمل ايه؟ يعني بدي agonist وارسملهdose response curve وبعدين ادي antagonist وبعدين أرجع تاني اديagonist وارسمdose response curve تاني. يبقى الdose response curve دة يعني عشان يبقى كلامي صحيح دة بيقولوا عليه في الكتب الdose response curve بتاع الagonist alone تمام كدة, أو بلاشalone الagonist before the antagonist. وال curve التاني دة: اسمهthe dose response curve after the antagonist. فهمتوا قصدي ياجماعة يبقى هم اتنينdose reponse curve كدة واحد لما اديت الagonist لوحده, وواحد لما اديت الblocker وبعدين رجعت اديت الagonist. طيب دة شكل أنا أقدر أقول من الcurve اللي انت اديتهوني دة ان الblocker دةcompetitive. ايه اللي حصل

بص على الdose response curve كدة, shift to the right صح. وبص عليه كدة موازي للcurve ألأولاني يبقى اسمهparallel shift to the right أي حاجة بقى في الstatisitics أو في الcurves حصلهاshift to the right معناها حصلها ايه؟ معناها ان أنا اقدر أخد نفس الresponse بس جرعة أعلى مش دة اللي حصل؟ هو ليه اضطريت أدي جرعة أعلى؟ عشان أطرد الblocker ألي على الreceptor مفهوم كدة؟ المهم أوي ان أنا أقدر أوصل للE max أهو قدرت اوصل للEmax صح, مش ديه الEmax بتاعتي. أدي قبل ال blocker وأدي بعد الblocker. بس بص كدة على الجرعات عشان أوصل لنفس الEmax عملت ايه؟ رحت يمين. يعني ايه رحت يمين, يعني اضطريت ان انا أزود الdose. نفس الكلام بقى في الPotency ايه أخبار الpotency يعني لو أنا عايز أقيس الE50 أهي, كويس. عايز أقيس الED50 لوحده, أدي مع الagonist وأدي بعد الantagonist ايه اللي حصل في الED50. الجرعة زادت, يعني بدل ما كنت بدي الجرعة ديه للresponse دة بقيت أعلى دة معناه ان الpotency بقت أقل.

هي كده كل ماكانت الجرعه اللي بتدينا نص الresponse عاليه كل ماقللت الpotency ... انا وصلت لنص الmaximum response بس على حساب الdose وكل ده قايم على ان الدوا ....revesibe, surmountable and competitiveيبقى لما يجيلي curve زي كده ويقولي نوع الantagonist مش عايزك تحفظ عشان هي سهله ...يبقى هو competitive لاسباب دي ان الefficacy زي ماهي وان الpotency قلت وان حصل parallel shift to the right ده معناه ان we have to get higher dose to get the response

طيب لو ادوني antagonist تاني ماعرفوش ولقيت الcurve كده اللي هو على اليمين في الكتاب ... ايه اللي حصل...هلاقي ان حصل shift لليمين بس non parallel ...دي معناها اني ماقدرتش اوصل للEmax مها اديت من جرعات وزودتها مش قادر اشغل كل ال receptors لان الblocker هنا noncompetitive ده معناه ان مهما زودت الagonist مش هاقدرreplace the antagonist يبقى non surmountable ...طيب الpotency اخبارها ايه ...قلت. ده اللي علينا ... مين بقا هم الnoncompetitive antagonists: ...هي الادويه اللي هتقفل الreceptors وتمنع شغل الagonist ومها زودت الagonist مش هايعرف يتزاح ...بيتقسموا لمجموعتين: الاولانيه reversible ودي معناها ان receptor هيشتغل و ان معظمهم هيقعدوا for short duration مثال بقا Succinyl Ch ده بيمنع ال acetyl choline انه يشتغل على الreceptor وهو مش موجود لكن بيخلي الreceptor يكون sustained depolarized ومهما زودت الacetyl choline بردوا مش هيستجيب ... طيب ليه قالوا عليه reversible وshort duration لان بعد 10 دقايق الreceptor هيشتغل طيب ليه هيرجع شغال ده لان Succinyl Ch هيتكسر by metabolismوده مثال شهي للreversible, non competitive ...لاخر مره ليه سموا النوع ده noncompetitive لان مفيش خناقه بين الagonist والantagonist ومهما زودت جرعه الagonist فيه قالlarge dose) nicotine LD) هو عامل زي الsuccinyl choline.

النوع التاني من الnoncompetitve هيبقى .irreversible

ده معناه ان مش هيحصل على الreceptor خناقه دي اول حاجه طب يعني ايه irreversible معناه ان الantagonist مش هيمشي من ع الreceptor على مايعمل الجسم receptor تاني هيكون الاولاني ده باظ ...كتاب القسم كاتب مثالين irreversible anti choline esterase اللي هو الorgano phosprus compound ...طب ده شغلته ايه انه بيمنع ان الانزيم اللي هو الcholine esterase انه يشتغل ويكسر الacetylcholine ...طيب فيه نوعين reversible anticholine esterase ده معناه ان هيعطل الانزيم شويه وبعدين يرجع يشتغل وفيه مجموعه الorganophosphrus compounds اللي هي irreversible anti choline esterase اللي بتمسك ف الانزيم عمرها ماتفك منه يعني مش هيرجع يشتغل تاني...طب امتى جسمي يكسر acetyl choline زي الاول ده لما اصنع انزيم جديد مفيهوش Organophosphorus compounds الفكره صح 100% بس مش ماشي مع اللي عايزين نشرحه لان اللي عايزين نشرحه بيشتغل على receptors ...يبقى المثل الصح اوي دوا اسمه phenoxybenzamine هو من الادويه ف الmetabolism اللي هيتحول من inactive drug لactive metabolite اللي يهمني انهارده فيه انه بيشتغل ك blocker على الalpha receptor بطريفه irreversible noncompetitive بيشتغل ازاي بقا ...هو بيمسك ف الalpha receptor ولما يجي adrenaline and noradrenaline مش هيشتغلوا حتى لو زودت الجرعه مش هيشتغلوا بردوا لان الphenoxybenzamine اصلا noncompetitive والreceptor مش هيرجع يشتغل لان اتكون بينهم وبين بعض covalent bond يعني الreceptor مش نافع تاني ...طيب مفيش حل غير ان receptors جديده تتصنع وحتى لو وقفت جرعته هيفضل تاثيره موجود لان الreceptors هتفضل مقفوله ...بس اهميته انه بيوسع الشرايين.

كده يبقى خلصنا الجزء بتاع الantagonists اخر ملحوظه بس اللي هو بيتكلم على ال numbers of receptors ايه هي اللي بتخلي الnumber of receptors بتزيد لما بتحرم receptor من الligand بتاعه كده بيزود عدده انتوا سمعتوا عن الup regulation ده معناه زياده الnumber and sensitivity of receptors ايه الحاجات اللي بتحرم ال receptor من الligand بتاعه ان الligand مش موجود لاي سبب كان سواء هرمون او chemical transmitter والسبب التاني انك قافل الreceptor انك مدي blocker قافله فالخليه تحس ان شغلها قل بتحاول تعمل compensation فتحاول تعوض ده انها تزود العدد او تزود الsensitivity ...العكس بقا امتى الreceptors تستخبى وتقل لو فيه excess agonists عايزه تقل عشان يبقى الresponse بتاعها في حدود الphysiological فتلاقي ما يسمى بالdown regulation عارفين الناس اللي بتاخد salpitamol البخاخه بتاعت ال asythma لانه agonist على receptor اسمه B2 يجيلك العيان بعد فتره يقولك البخاخه ماعدتش بتشتغل وده اسمه tolerance وده ليه لانك بتعرض الB2 العيان لagonist لفترات طويله تلاقي ان الnumber مع الوقت عمال يقل الحل مؤقتا اني اوقف الدوا شويه وبعدين يرجع يكمل

اخر حاجه انهارده ان شاء الله هي الtypes of receptors:

الجزء ده معظمه شويه physiology بس كتابنا بادئ الكلام انه بيقول ان الreceptors ليها 2 functions انها تمسك في ligand وانها تغير في نشاط الخليه اللي هو signal transduction واحنا عندنا 4 انواع من الreceptors: اول نوع هو ligand gated ionic channel receptors طب ده معناه ان الreceptor على بوابه ion channel ساعتها لما ال ligand يمسك ف الreceptor هيغير في شكله وبالتالي المحصله النهائيه ان الion channel هتفتح طب تيجي نشوف امثله: فيه receptor اسمه nicotinic لما يجي يشتغل عليه agonist زي الacetyl choline يمسك فيها ويفتح الNa channel هيحصل influx لل صوديوم وبالتالي يحصل وراها depolarization ...المثال التاني muscarinic receptors هنلاقي من ضمن انواعه الخمسه M2 اللي هو اهم مكان بيشتغل فيه هو القلب عشان كده بيتسمى ف المراجع الcardiac muscarinic ...طيب فكرني الvagus بيعمل ايه ف القلب.بيطلع نه acetyl choline يلاقي ف القلب receptor الM2 فيقلل ...طيب ازاي يقلل؟ ... الM2 ده لما يشتغل يفتح potassium channel وبما ان تركيزه بره اقل من جوه فساعتها هيحصله efflux of potassium ساعتها البوتاسيوم اللي طالع ده عمال يزود فرق الجهد اللي بين بره وجوه عمال يضيف موجب بره وعمال يظهر سالب الخليه اسمه ايه hyperpolarization معناه ان الخليه supprised معناها ان الخلليه بعيده عن ال excitation threshold فتبدا الضربات الطالعه من القلب تقل انما لما اتلغى فرق الجهد بقا اسمه depolarization ...المثال التالت اللي هو الGABA وده inhibitor neurotransmitter ف الbrain وهو ليه نوعين من الreceptors: الGABAA وده موجود ف الbrain و الGABAB وده ف الspinal cord على مستوى الskeletal muscle tone بيشتغل ازاي بقا لما الGABA يمسك في GABAA بفتح CL channel هيحصل influx of chloride معناه انك بتزود السالب جوه والموجب بره يعني بتعملي hyper polarization لكن الGABAB بيعمل opening of potassium channel هيعمل efflux وبالتالي hyperpolarization ...كل ده واحنا بنتكلم في اول نوع وهو ligand gated ion channel.

النوع التاني بقا معروف اكتر وهو G-protein coupled receptor ...الG-protein ده موجود جوه الخليه ف الcell membrane انا اللي يهمني ان فيه منه انواع GS, GI, Gq طيب شكل الreceptor بتاعه ايه ...شكله زي التعبان فيه 7 loops بيعدوا داخلين طالعين ف الcell membrane ...يجي ligand يمسك ف الreceptor من بره وتتنقل الاشاره لحد الG protein ويبدا يحصل بقا حاجه من التلاته اما الGS هو اللي يشتغل ياما الGI هو اللي يشتغل ياما الGq هو اللي يشتغل ...طيب هنفترض ان الأدرينالين جه مسك ف ال receptor فقام مشغل الGS فهينشط ايه الadenylyl cyclase اللي بيحول الATP ل cAMP وده اللي هيعمل كل حاجه ليها علاقه الB receptors اللي بيمسك فيها الادرينالين

طيب عندنا receptor اسمه alpha2 هيشتغل بنفس الطريقه هيمسك فيه الادرينالين هيروح عامل activation to GI protein بما انه I فهيعمل inhibition to adenylyl cyclase وبالتالي هيقلل تحويل الATP للcyclic AMP اللي هيقلل كميه ال SECONDARY MESSANGER فيحصل عكس الB

فاكرين الmuscarinic هم 3 انواع مهمين قولنا ان M2 بيشتغل بطريقه الligand gated

اللي بيمسك فيه الacetyl choline ويعمل hyperpolarization ...طيب & alpha1&M1 M3 بيشتغلوا عن طريقه Gq ده كان بيعمل stimulation to phospholipase C enzyme وده هيكسر الphospholipidوهيديني DAG و IP3 ومعاه ف النهايه كالسيوم ...

طيب النوع التالت بقا tyrosine linked receptors ...الinsulin receptors بيتكون من 4 subunits اتنين قاعدين بره اسمها alpha subunits واتنين اسمهم beta بيخترقوا ال cell membrane وكله متوصل ببعضه هنلاقي ان الانسولين بيمسك ف الalpha subunits ويحصل بقا activation to B ساعتها هينشط انزيم اسمه tyrosine kinase فيبتدي يحصل phosphorylation ويبتدي يتنشط حاجه اسمها signal transducer يروح على الnucleus وينشط GLUT-4 وبالتالي يفعل شغل الانسولين وبالتالي نقوم منها انه شغله مالهوش علاقه بحاجه غير بالtyrosine kinase

اخر نوع بقا من الreceptors اللي هو gene active receptor او DNA linked receptor غالبا هلاقي الreceptor ده ف الnucleus او ف الcytoplasm لازم يكون ليه شرط مهم انه يكون lipid soluble عشان يعدي الcell membrane ويمسك ف الreceptor وبعدين يمسك ف الDNA في حته اسمها الgeneهيعمل حاجه من الاتنين ياgenel expression يعني يعمل transcription واحيانا تانيه يحصل gene repression اللي بيقلل فيها عمليه تحول الDNA الى mRNA ودي عمليتين عكس بعض يبقى غالبا ده هيبقى متحكم في عمليه الprotein formation, هرمونات كتيره بتشتغل كده thyroid hormones

حاجه اخيره بقا اسرع receptor بيدي response هو الligand gated لان اول مال ligand يمسك ف الreceptor يفتح الchannel وبعدين يشتغل وابطا واحد هو الgene active لانه محتاج القصه بتاعته الطويله دي الاتنين التانيين غالبا بيشتغلوا within seconds to minutes